

## **DODATEK I**

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, ŽIVALSKIH VRST,  
POTI UPORABE ZDRAVILA IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET**

| Država članica                                                                  | Vlagatelj ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom                                                                                                                     | Izmišljeno ime zdravila | Farmacevtska oblika | Jakost | Živalska vrsta | Pogostost in pot uporabe zdravila        | Priporočeni odmerek                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|--------|----------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nizozemska, Belgija, Nemčija, Francija, Italija, Španija in Združeno kraljestvo | ACE Pharmaceuticals BV<br>Schepenveld 41<br>3891 ZK Zeewolde<br>Nizozemska<br>+ 31 36 522 7201<br>+ 31 36 522 9096<br><a href="mailto:fs@ace-pharm.nl">fs@ace-pharm.nl</a> | Enurace 50              | Tablete             | 50 mg  | Psice          | Samo za peroralno uporabo skupaj s hrano | Priporočeni začetni odmerek je 2 mg efedrina HCl na kg telesne mase dnevno, razdeljen v dva peroralna odmerka. |

**DODATEK II**  
**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI**

## **ZNANSTVENI ZAKLJUČKI**

### **1. Uvod in obrazložitev**

Dovoljenje za promet z zdravilom Enurace 50 je bilo najprej izdano na Nizozemskem 15. septembra 2000. Dne 29. junija 2006 se je začel postopek medsebojnega priznavanja (MRP), pri čemer je bila Nizozemska referenčna država članica, Belgija, Nemčija, Španija, Francija, Italija, in Združeno kraljestvo pa zadevne države članice. Vloga je bila predložena v skladu s členom 12(3) Direktive 2001/82/ES kot samostojna vloga.

Francija in Italija se na 90. dan postopka medsebojnega priznavanja, 27. septembra 2006, nista strinjali z odobritvijo dovoljenja za promet, saj sta menili, da obstajajo potencialno resna tveganja za zdravje živali. Zadeva je bila skladno s členom 33(1) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena, napotena na Koordinacijsko skupino za medsebojno priznavanje in decentralizirane postopke CMD(v). Ta postopek se je zaključil 28. novembra 2006. V CMD(v) do 60. dne tega postopka ni bilo doseženo soglasje, saj sta Francija in Italija vztrajala pri svojih zadržkih. Zato je bila zadeva napotena na Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP).

Francija meni, da je razmerje med tveganji in koristmi neugodno za živali, če tehtamo neželene učinke (atrijska fibrilacija in tahikardija v zelo redkih primerih) in potencialne koristne učinke učinkovitega zdravljenja inkontinence.

Italija bi lahko sprejela vlogo s popravljenim besedilom Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

CVMP je na seji decembra 2006 za zdravilo Enurace 50 začel napotitveni postopek po členu 33(4) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila spremenjena. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) mora predložiti vse podporne podatke (predklinično in klinično dokumentacijo, vključno s strokovnimi poročili, opravljenimi raziskavami učinkovitosti in tolerance) za utemeljitev pozitivnega razmerja med koristmi/tveganji za zdravljeno žival.

### **2. Razprava**

Ker je pri urinski inkontinenci zelo malo možnosti za zdravljenje in obstaja veliko tveganje evtanazije, če zdravljenje ne uspe ali ni finančno dostopno, velja zdravilo efedrin kot druga alternativna možnost, tj. zdravilo Propalin namesto zdravila Enurace in obratno, zlasti če upoštevamo, da je simpatikomimetično zdravljenje urinske inkontinence veliko boljše od hormonskega zdravljenja (alternativna možnost so kirurški posegi, kot so kolposuspenzija, uretropeksija in endoskopsko injiciranje kolagena v neodzivnih primerih). Predlagani odmerki 1 – 3 mg efedrina HCl/kg/dan, ki ga razdelimo v dva peroralna odmerka, je učinkovit in varen, vendar nekatere živali potrebujejo višji odmerek, ki je povezan z individualno variacijo odziva na efedrin. Zdravljenje torej ni uspešno pri vseh živalih, vendar je raven učinkovitosti takšna, da zdravljenje prinaša prednosti. Če upoštevamo koristne učinke zdravljenja in relativno nizko pojavnost neželenih učinkov, ki je razvidna iz postmarketinških raziskav, se lahko šteje, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno.

Dovoljenje za promet z zdravilom Enurace je bilo izdano leta 2000 (od leta 1995 je na voljo na Nizozemskem). Od leta 1998 so se izvajale postmarketinške raziskave in redno spremljanje neželenih učinkov s sistemom FAQ.

Zdravljenje psic z zdravilom Enurace nedvomno lahko vključuje pojav neželenih učinkov zaradi posebnosti efedrina. Uporaba pripravkov, označenih za človeka, ali oblik odmerjanja, pridobljenih iz sestavljenih zdravil, ki vsebujejo efedrin, predstavljajo veliko bolj nevarno alternativo za zdravljenje urinske inkontinence pri psih v primeru, če zdravilo z dovoljenjem za promet in dokazano učinkovitostjo v referenčni državi članici več let ne bo dostopno.

Podatki, ki jih je predložil vlagatelj, kažejo, da je zdravilo Enurace 50 učinkovito zdravilo za zdravljenje urinske inkontinence pri psih z ovariohisterektomijo.

Kar se tiče varnosti, ni videti, da bi zdravilo povzročilo pomembno tveganje za mlade in zdrave živali. Vendar se v Evropi ovariohisterektomija najpogosteje opravlja pri psih srednjih let ali starih psih. Ob upoštevanju, da se urinska inkontinenca lahko pojavi celo več let po operaciji, lahko sklepamo, da bi se zdravilo Enurace uporabljalo večinoma pri starejših živalih, ki imajo pogosteje srčno-žilne, jetrne, ledvične in druge bolezni. V študijah tolerance niso preverjali vpliva starosti živali, upoštevali pa so ga v študijah učinkovitosti in postmarketinških raziskavah. Glede srčne disfunkcije Odbor ugotavlja, da je slednja bila eden od izključitvenih kriterijev, zato raziskave niso prinesle podatkov o uporabi zdravila pri živalih s takšnim stanjem, vendar tudi ni podatkov, da srčnih bolnikov ne smemo zdraviti z efedrinom. Možna tveganja zaradi uporabe efedrinskega pripravka v tej skupini živali lahko zmanjšamo z ustreznimi ukrepi pri obravnavi.

### **3. Zaključki in priporočila**

Vlagatelj na vprašanja o toksičnosti odgovarja z ugotovitvijo, da zaradi farmakološkega učinka efedrinskega pripravka in variacije med posameznimi živalmi glede gostote receptorjev, ni mogoče določiti varnostne meje, višanje odmerka pa bo povezano z intenzivnostjo in pogostostjo dobro poznanih neželenih učinkov. Tak zaključek je bil sprejet. Čeprav je podatkov o toksičnosti za ciljno žival malo, so neželeni učinki zdravljenja z efedrinom dobro poznani pri ljudeh. Poleg tega je vlagatelj predložil nekaj podatkov o uporabi pri psih iz postmarketinškega obdobja. Pri priporočenem odmerku, ki ga je treba skladno s predlogom Povzetka glavnih značilnosti zdravila individualno prilagoditi, je varnost zagotovljena do primerne ravni.

Glede srčno-žilnih bolezni je treba poglavje 4.5 Povzetka glavnih značilnosti zdravila dopolniti s stavkom „pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enurace 60 je treba natančno določiti funkcionalnost srca in ožilja ter to funkcionalnost redno spremljati v času zdravljenja“.

Podatkov o učinkovitosti je malo in imajo več pomanjkljivosti. Vendar je raziskava, kjer so primerjali zdravilo Enurace 50 z zdravilom Propaline (ACE129802) prepričljiva, čeprav analiza neinferiornosti ni bila opravljena. Neobdelani podatki o rezultatih kažejo dober učinek v testni in kontrolni skupini (87 % proti 85,5 %), ki pa je še boljši pri zdravljenju prej nezdravljenih živali (93,7 % napram 88,9 %). Te številke so zelo prepričljive v primerjavi z 20 % živalih, ki so dobivale placebo in postale kontinenčne v raziskavi ACE129801.

CVMP meni, da je razmerje med tveganji koristni za to zdravilo ugodno.

Veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so zadnje različice, ki so bile pripravljene v postopku koordinacijske skupine z naslednjo dopolnitvijo:

poglavje 4.5 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila in poglavje 12 Navodila za uporabo:

-----

### **DODATEK III**

#### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

#### **4.5 Posebni previdnostni ukrepi**

Pred zdravljenjem z Enurace 50 je treba pozorno preveriti delovanje kardiovaskularnega sistema psa in ga med zdravljenjem periodično nadzorovati.

#### **12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)**

Pred zdravljenjem z Enurace 50 je treba pozorno preveriti delovanje kardiovaskularnega sistema psa in ga med zdravljenjem periodično nadzorovati.